

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office Européen des brevets



(11)

EP 0 745 583 A1

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:  
04.12.1996 Bulletin 1996/49

(51) Int Cl. 6: C07C 233/18, C07C 275/24,  
C07C 335/12, C07D 209/16,  
C07D 333/58, C07D 307/81,  
A61K 31/165, A61K 31/17,  
A61K 31/40, A61K 31/38,  
A61K 31/34

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE

- Depreux, Patrick  
59280 Armentieres (FR)
- Leclerc, Véronique  
51000 Lille (FR)
- Delagrance, Philippe  
92130 Issy-les-Moulineaux (FR)
- Renard, Pierre  
78000 Versailles (FR)

(30) Priorité: 31.05.1995 FR 9506434

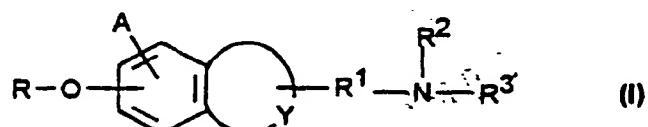
(71) Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE  
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeurs:

- Lesieur, Daniel  
59147 Gondrecourt (FR)

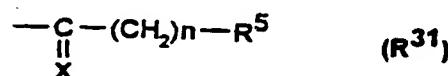
(54) Composés alkoxy-aryles ayant une affinité pour les récepteurs mélatoninergiques, leur procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent

(57) Composés de formule (I):



dans laquelle:

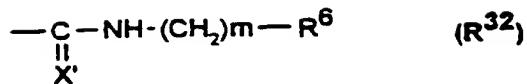
- R<sup>1</sup> représente une chaîne (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkylène non substituée ou substituée par un radical choisi parmi alkyle, hydroxy, alkoxy-carbonyle et carboxyle;
- R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un alkyle;
- R<sup>3</sup> représente:
  - soit un groupement de formule R<sup>31</sup>



dans lequel n représente zéro ou un nombre entier de 1 à 3, X représente un soufre ou un oxygène et R<sup>5</sup> représente un atome d'hydrogène, un alkyle non substitué ou substitué, un alcényle, un alcynyle, un cycloalkyle non substitué ou substitué, un dicycloalkylalkyle non substitué ou substitué,

- soit un groupement de formule R<sup>32</sup>:

EP 0 745 583 A1



dans lequel X' représente un atome d'oxygène ou de soufre,

m représente zéro ou un nombre entier de 1 à 3

et R<sup>6</sup> représente un atome d'hydrogène, un alkyle non substitué ou substitué, un alcényle ou un alcynyle, étant entendu que R<sup>6</sup> peut également représenter un cycloalkyle non substitué ou substitué ou un dicycloalkylalkyl non substitué ou substitué lorsque X' est un oxygène;

- A représente un radical choisi parmi un alkyle et un groupement A' choisi parmi un alkyle substitué, un alcényle ou un alcynyle,
- R représente un groupement choisi parmi un alkyle non substitué ou substitué, un alcényle, un alcynyle, un cycloalkyle non substitué ou substitué, un cycloalkylalkyle non substitué ou substitué, un aryle non substitué ou substitué, un arylalkyle non substitué ou substitué, un diarylalkyle non substitué ou substitué, un cycloalcényle et un cycloalcénylalkyle,

Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié groupement Y<sup>1</sup> qui

- soit représente un groupement choisi parmi naphtalène, benzofurane, benzothiophène et indole, dans le cas où A représente un groupement A',
- soit représente un groupement naphtalène, dans le cas où A représente un radical alkyle,

Y<sup>1</sup> étant éventuellement partiellement hydrogéné,

leurs énantiomères et diastéréoisomères,

et leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Des composés permettant d'agir sur le système mélatoninergique sont donc pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatoninergique.

D *escription*

5 L'invention concerne de nouveaux composés alkoxy-aryles, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

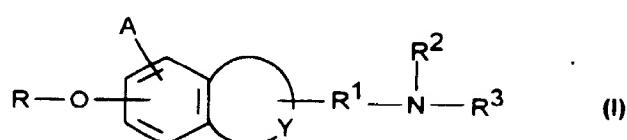
10 De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années, le rôle capital de la mélatonine (5-méthoxy N-acétyl tryptamine) dans le contrôle du rythme circadien et des fonctions endocrines, et les récepteurs de la mélatonine ont été caractérisés et localisés.

15 Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg 1985, 63, pp 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp 264-272) et analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp 222-223) ainsi que pour le traitement des maladies de Parkinson (J. Neurosurg 1985, 63, pp 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers (Melatonin - clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, page 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp 714-720) et sur le diabète (Clinical endocrinolgy, 1986, 24, pp 359-364).

20 Des composés permettant d'agir sur le système mélatoninergique sont donc pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatoninergique et notamment celles mentionnées précédemment.

25 La demanderesse a découvert de nouveaux composés alkoxy-aryles, de structure originale, montrant une très haute affinité pour les récepteurs mélatoninergiques et présentant, *in vitro* et *in vivo*, un grand intérêt pharmacologique et thérapeutique.

30 L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



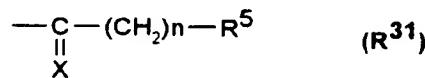
30 dans laquelle :

35 - R<sup>1</sup> représente une chaîne (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkylène non substituée ou substituée par un radical choisi parmi alkyle, hydroxy, alkoxy carbonyle et carboxyle ;

- R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un alkyle ;

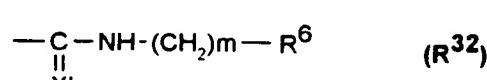
- R<sup>3</sup> représente :

- 40 . soit un groupement de formule R<sup>31</sup>



50 dans lequel n représente zéro ou un nombre entier de 1 à 3, X représente un soufre ou un oxygène et R<sup>5</sup> représente un atome d'hydrogène, un alkyle non substitué ou substitué, un alcényle, un alcynyle, un cycloalkyle non substitué ou substitué, un dicycloalkylalkyle non substitué ou substitué,

55 . soit un groupement de formule R<sup>32</sup> :



55 dans lequel X' représente un atome d'oxygène ou de soufre, m représente zéro ou un nombre entier de 1 à 3 et R<sup>6</sup> représente un atome d'hydrogène, un alkyle non substitué ou substitué, un alcényle ou un alcynyle,

étant entendu que R<sup>6</sup> peut également représenter un cycloalkyle non substitué ou substitué ou un dicycloalkylalkyl non substitué ou substitué lorsque X' est un oxygène :

- A représente un radical choisi parmi un alkyle et un groupement A' choisi parmi un alkyle substitué, un alcényle ou un alcynyle;
- R représente un groupement choisi parmi un alkyle non substitué ou substitué, un alcényle, un alcynyle, un cycloalkyle non substitué ou substitué, un cycloalkylalkyle non substitué ou substitué, un aryle non substitué ou substitué, un arylalkyle non substitué ou substitué, un diarylalkyle non substitué ou substitué, un cycloalcényle et un cycloalcénylalkyle;

Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié un groupement Y<sup>1</sup> qui

- soit représente un groupement choisi parmi naphtalène, benzofurane, benzothiophène et indole, dans le cas où A représente un groupement A';
- soit représente un groupement naphtalène, dans le cas où A représente un radical alkyle,

Y<sup>1</sup> étant éventuellement partiellement hydrogéné,

étant entendu que :

- l'expression "substitué" affectant le terme "alkyle" signifie que ce groupement est substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, hydroxy, et alkoxy;
- l'expression "substitué" affectant les termes "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle" et "dicycloalkylalkyle" signifie que ces groupements sont substitués sur la partie cycloalkyle par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy et oxo;
- l'expression "substitué" affectant les termes "aryle", "arylalkyle" et "diarylalkyle" signifie que ces groupements sont substitués sur le noyau aromatique par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alkoxy et hydroxy;
- les termes "alkyle" et "alkoxy" désignent des radicaux linéaires ou ramifiés comportant de 1 à 6 atomes de carbone;
- les termes "alcényle" et "alcynyle" désignent des radicaux linéaires ou ramifiés insaturés de 2 à 6 atomes de carbone;
- le terme "cycloalkyle" désigne un groupement cyclique de 3 à 8 atomes de carbone, saturé;
- le terme "cycloalcényle" désigne un groupement cyclique insaturé de 3 à 8 atomes de carbone;
- le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou naphtyle,

leurs énantiomères et diastéréoisomères,  
et leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

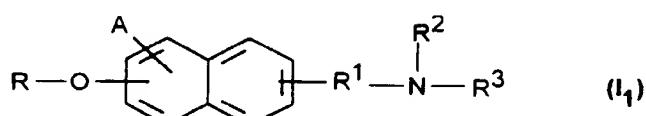
Particulièrement, l'invention concerne :

- les composés de formule (I) dans laquelle R<sup>1</sup> représente une chaîne éthylène,
- les composés de formule (I) dans laquelle R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène,
- les composés de formule (I) dans laquelle R<sup>3</sup> représente un groupement de formule R<sup>31</sup>,
- les composés de formule (I) dans laquelle R<sup>5</sup> représente un alkyle,
- les composés de formule (I) dans laquelle R<sup>5</sup> représente un groupement cycloalkyle,
- les composés de formule (I) dans laquelle R<sup>3</sup> représente un groupement R<sup>32</sup>,
- les composés de formule (I) dans laquelle R<sup>6</sup> représente un alkyle,
- les composés de formule (I) dans laquelle R<sup>6</sup> représente un cycloalkyle,
- les composés de formule (I) dans laquelle X est un atome d'oxygène,
- les composés de formule (I) dans laquelle X est un atome de soufre,
- les composés de formule (I) dans laquelle X' est un atome d'oxygène,
- les composés de formule (I) dans laquelle X' est un atome de soufre,
- les composés de formule (I) dans laquelle A est un radical alkyle,
- les composés de formule (I) dans laquelle A est un radical A',
- les composés de formule (I) dans laquelle A' est un radical alcényle,
- les composés de formule (I) dans laquelle A' est un radical alcynyle,
- les composés de formule (I) dans laquelle R est un radical alkyle,
- les composés de formule (I) dans laquelle R est un radical alcényle,
- les composés de formule (I) dans laquelle R est un radical alcynyle,
- les composés de formule (I) dans laquelle Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié, un groupement naphtalène,

5     - les composés de formule (I) dans laquelle Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié, un groupement tétrahydronaphthalène,  
 - les composés de formule (I) dans laquelle Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié, un groupement indole,  
 - et les composés de formule (I) dans laquelle Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié, un groupement benzofurane ou benzothiophène.

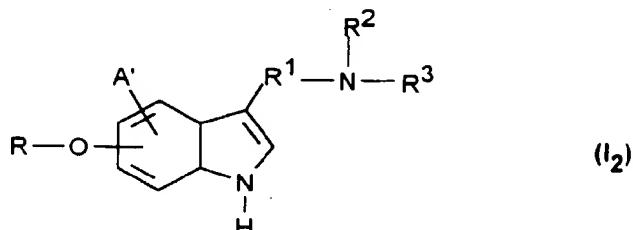
Plus particulièrement, l'invention concerne :

10    - les composés de formule (I<sub>1</sub>)



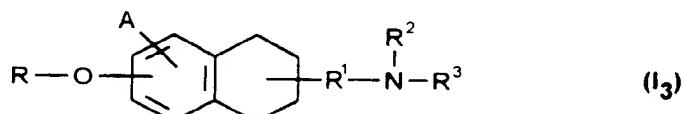
dans laquelle A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis dans la formule (I),

20    - les composés de formule (I<sub>2</sub>)



30    dans laquelle A', R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis dans la formule (I),  
 et les composés de formule (I<sub>3</sub>) :

35

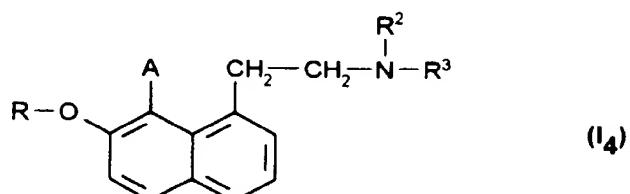


40

dans laquelle A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis dans la formule (I).

Par exemple, l'invention concerne les composés de formule (I<sub>4</sub>) :

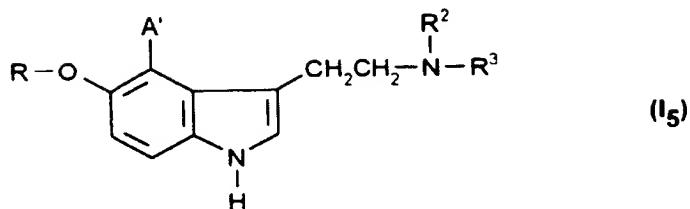
45



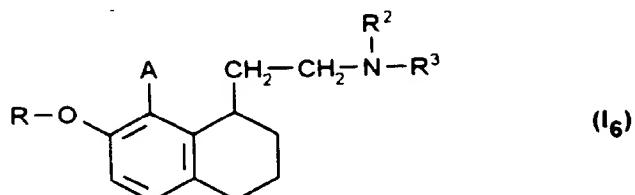
50

dans laquelle A, R, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis dans la formule (I),  
 les composés de formule (I<sub>5</sub>) :

55



10 dans laquelle A', R, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis dans la formule (I),  
et les composés de formule (I<sub>6</sub>) :



20 dans laquelle A, R, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que définis dans la formule (I).  
De façon particulière, les radicaux alkyles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle et, hexyle et les isomères de squelette des radicaux pentyle et hexyle.

25 les radicaux alcényles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi vinyle, allyle, propényle, butényle, pentényle et hexényle et leurs isomères selon la position de la double liaison.

30 les radicaux alcynyles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi éthynyle, propargyle, butynyle, pentynyle et hexynyle, et leurs isomères selon la position de la triple liaison.

35 les radicaux alkoxy présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy et hexyloxy et les isomères de squelette des radicaux pentyloxy et hexyloxy.

40 les halogènes présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi le brome, le chlore, le fluor et l'iode,

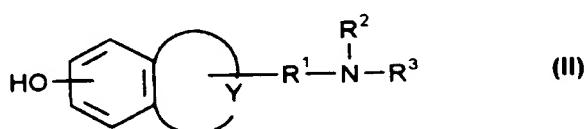
45 les cycloalkyles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et cyclooctyle,

50 le cycloalcényles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi cyclopropényle, cyclobutényle, cyclopentényle, cyclohexényle, cycloheptényle et cyclooctényle,

55 et les groupements alkylène présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthylène, éthylène, triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène et hexaméthylène.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer à titre d'exemples et de façon non limitative, les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium, ou d'aluminium, les carbonates de métaux alcalins ou alcalinoterreux, et les bases organiques comme la triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert-butylamine, la dicyclohexylamine, et l'arginine.

55 L'invention concerne le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II):



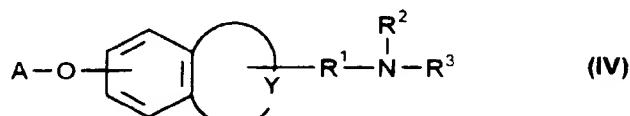
5 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  et  $Y$  sont tels que définis dans la formule (I), avec un composé de formule (III/a) :

10 A-Z

(III/a)

15 où  $A$  a la même définition que dans la formule (I) et  $Z$  représente un groupement partant, par exemple un atome d'halogène ou un groupement tosyle, afin d'obtenir un composé de formule (IV) :

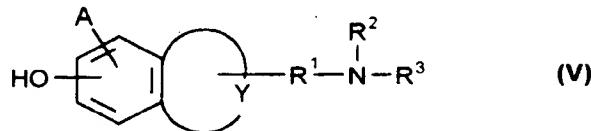
10



15

dans laquelle  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $Y$  sont tels que définis précédemment, ce composé de formule (IV) subissant sous reflux une réaction de transposition qui conduit au composé de formule (V) :

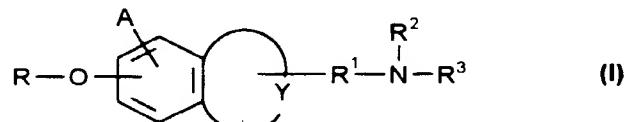
20



25

dans laquelle  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $Y$  sont tels que définis précédemment, ce composé de formule (V) étant ensuite alkylé par un radical de formule  $R$  avec  $R$  tel que défini dans la formule (I), pour obtenir un composé de formule (I) :

30



35

dans laquelle  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $Y$  sont tels que définis précédemment, composés de formule (I) pouvant être, si on le désire,

40 - purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,

- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,

- ou salifiés par une base pharmaceutiquement acceptable.

45

L'alkylation des composés de formule (V) par un groupement  $R$  peut se faire par exemple grâce à un composé de formule (III/b) :

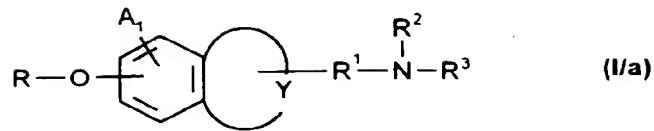
50

R-Z'

(III/b)

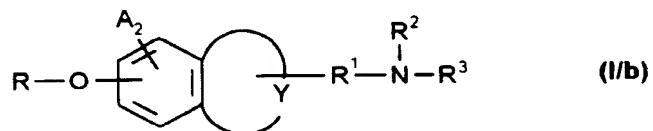
où  $R$  a la même définition que dans la formule (I) et  $Z'$  représente un groupement partant, par exemple un atome d'halogène ou un groupement tosyle, ou grâce à un dialkylsulfate.

55 L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Y, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> sont tels que définis dans la formule (I) et A<sub>1</sub> est un radical alkyle, caractérisé en ce qu'un composé de formule (I/b) :

10



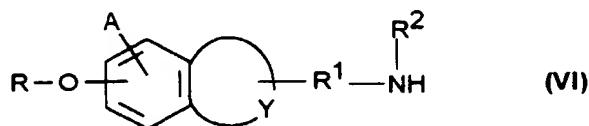
15

dans laquelle Y, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que précédemment et A<sub>2</sub> est un radical alcényle, est hydrogéné.

Les composés de formule (I) dans lesquels Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié un groupement di- ou tétrahydronaphthalène peuvent être obtenus par hydrogénéation des composés correspondants de formule (I) dans les- 20 quels Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié un groupement naphtalène.

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (VI) :

25

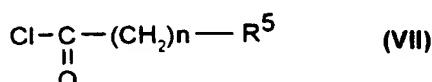


30

dans laquelle A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et Y sont tels que définis dans la formule (I),

a) avec un chlorure d'acyle de formule (VII) :

35



40

dans laquelle n et R<sup>5</sup> sont tels que définis dans la formule (I), ou avec l'anhydride d'acide (mixte ou symétrique) correspondant,

45

b) ou bien avec un iso(thio)cyanate de formule (VIII) :



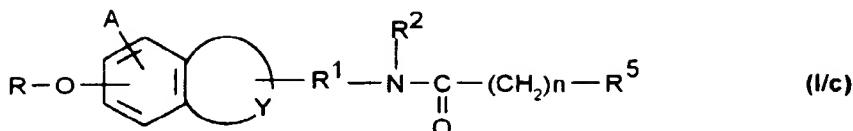
50

avec X, m et R<sup>6</sup> tels que définis dans la formule (I)

afin d'obtenir, respectivement:

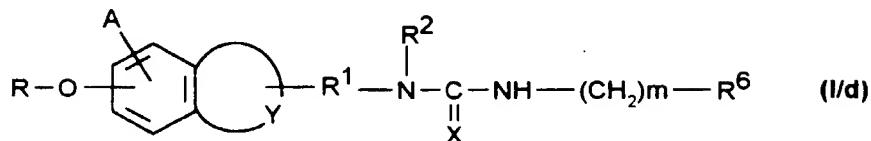
55

a) le composé de formule (I/c):



dans laquelle A, R, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> et n sont tels que définis précédemment,

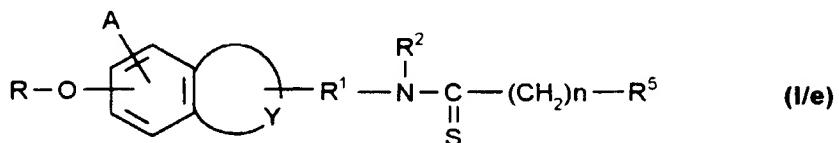
10 ou b) le composé de formule (I/d) :



20 dans laquelle A, R, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, X et m sont tels que définis précédemment,

le composé de formule (I/c) pouvant être soumis à un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson, pour obtenir les composés de formule (I/e):

25



dans laquelle A, R, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> et m sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/c), (I/d), et (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I),

35 les composés de formule (I) pouvant être, si on le désire,

40

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéromères,
- ou salifiés par une base pharmaceutiquement acceptable.

45 Les matières premières utilisées dans les procédés précédemment décrits sont soit commerciales ou connues dans l'état de la technique, soit aisément accessibles à l'homme du métier selon des procédés bien connus dans la littérature. On se référera plus particulièrement, pour les composés de formule générale (II), aux descriptions du brevet EP 447 285 et de la demande de brevet EP 530 087, incorporés par référence.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes pour le clinicien.

50 Les composés de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique et des troubles liés au système mélatoninergique.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils n'étaient pas toxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, du psoriasis, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de

la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que les produits de l'invention possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement anticancéreux.

5 Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières et des troubles du sommeil.

10 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, percutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques et les ampoules buvables ou injectables.

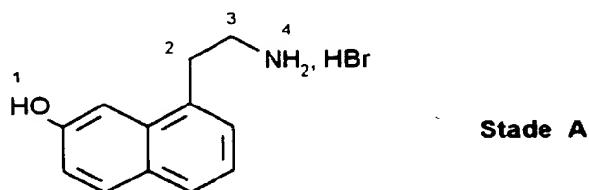
La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g par 24 heures en 1 ou 2 prises, plus particulièrement 1 à 100 mg, par exemple 1 à 10 mg.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

#### PREPARATION 1: N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE

##### Stade A : BROMHYDRATE DE 2-(7-HYDROXYNAPHT-1-YL)ETHYLAMINE

25



35

**Réactifs :**

Chlorhydrate de 2-(7-méthoxy napht-1-yl)éthylamine :	58 mmol (13,8 g)
Solution aqueuse de HBr à 47 % :	390 mmol (46 cm <sup>3</sup> )

40

**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup>, on introduit le chlorhydrate d'éthylamine et la solution de HBr à 47 %. Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré.

45

**Caractéristiques :**

50 Masse moléculaire : 268,16 g pour C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO

Aspect: solide blanc

Point de fusion : 174-175°C

Rf: 0,72 éluant: Méthanol-ammoniaque à 28 % (4-1)

Rendement : 80 %

Solvant de recristallisation : acétate d'éthyle/hexane (1-3)

55

**Analyse spectroscopique dans l'infra-rouge :**

3240-3460	cm <sup>-1</sup>	ν OH
-----------	------------------	------

(suite)

Analys sp ctroscopiqu dans l'infra-roug :				
3040-3100	cm <sup>-1</sup>	v C=C torsion		
2950-3060	cm <sup>-1</sup>	v CH		
2480-2720	cm <sup>-1</sup>	v NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>		

5

10

15

20

25

30

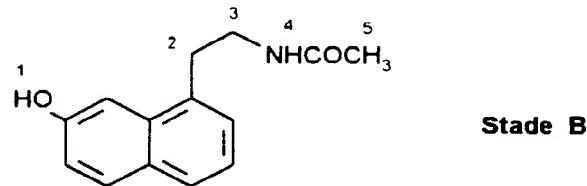
35

40

50

Analyse spectroscopique de RMN (80 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> δ) :				
3,0-3,4	ppm	massif	4H	H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub>
7,0-7,9	ppm	massif	6H	H aromatiques
8,1	ppm	singulet	3H	H <sub>4</sub>
9,8	ppm	singulet	1H	H <sub>1</sub>

Analyse élémentaire :			
	% C	% H	% N
Calculé :	53,75	5,26	5,22
Trouvé :	53,84	5,30	5,32

**Stade B : N-[2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL) ETHYL]ACETAMIDE****Réactifs :**

Bromhydrate de la 2-(7-hydroxy napht-1-yl)éthylamine :	3,8 mmol (1,02 g)
Carbonate de sodium :	8,5 mmol (0,90 g)
Chlorure d'acétyle :	3,8 mmol (0,30 g)

**Mode opératoire :**

Dans une fiole de 50 cm<sup>3</sup>, dissoudre dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau le carbonate de sodium et sous agitation, ajouter le bromhydrate. Ajouter 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle à la suspension obtenue, puis verser goutte à goutte le chlorure d'acétyle. Maintenir l'agitation pendant 30 minutes (la solution est limpide). Extraire la phase organique par de l'eau, puis par une solution aqueuse de HCl 1N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Sécher la phase organique sur du sulfate de magnésium, la filtrer et sécher sous vide réduit.

**Caractéristiques :**Masse moléculaire : 229,27 g pour C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

Aspect: solide blanc

Point de fusion : 125-126°C

Rf : 0,32 éluant : Acétone-Toluène-Cyclohexane (4-4-2)

Rendement : 60 %

Solvant de recristallisation : eau

5

Analys spectroscopique dans l'infrarouge :				
3340	cm <sup>-1</sup>	v OH		
2980	cm <sup>-1</sup>	v CH		
1640	cm <sup>-1</sup>	v CO amide		

10

15

Analyse spectroscopique de RMN (80 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ) :				
2,0	ppm	singulet	3H	H5
3,2	ppm	triplet	2H	H2 J <sub>2-3</sub> = 7,1 Hz
3,6	ppm	multiplet	2H	H3
5,8	ppm	signal	1H	H4
7,0-7,9	ppm	massif	6H	H aromatiques
9,8	ppm	singulet	1H	H1

#### Analyse élémentaire :

20

	% C	% H	% N
Calculé :	73,34	6,59	6,11
Trouvé :	72,99	6,57	6,29

25

#### PREPARATIONS 2 A 10 :

30 En procédant de façon analogue à celle décrite pour la préparation 1 mais en utilisant soit le chlorure d'acyle ou l'anhydride d'acide approprié, on obtient les préparations suivantes :

PREPARATION 2 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]FORMAMIDE  
 PREPARATION 3 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE  
 PREPARATION 4 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]BUTYRAMIDE  
 PREPARATION 5 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]PENTANAMIDE  
 PREPARATION 6 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]HEXANAMIDE  
 PREPARATION 7 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]HEPTANAMIDE  
 PREPARATION 8 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPANE-CARBOXAMIDE  
 PREPARATION 9 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTANE-CARBOXAMIDE  
 PREPARATION 10 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]TRIFLUOROACETAMIDE  
 PREPARATION 11 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]ODOACETAMIDE  
 PREPARATION 12 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]N'-METHYLUREE

45

En faisant réagir le chlorhydrate de 2-(7-méthoxy napht-1-yl)éthylamine avec l'isocyanate de méthyle, on obtient le composé du titre.

#### PREPARATIONS 13 A 30 :

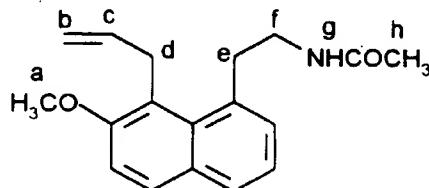
50

En procédant comme dans la préparation 12 mais en utilisant l'iso(thio)cyanate approprié, on obtient les composés suivants :

PREPARATION 13 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]UREE  
 PREPARATION 14 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-ETHYLUREE  
 PREPARATION 15 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-PROPYLUREE  
 PREPARATION 16 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-BUTYLUREE  
 PREPARATION 17 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-PENTYLUREE

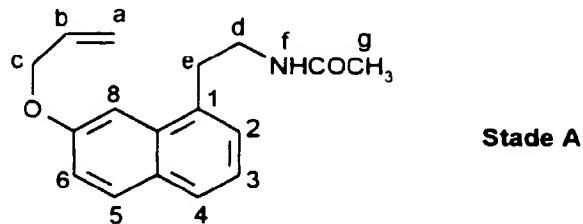
5 PREPARATION 18 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-HEXYLUREE  
 PREPARATION 19 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-CYCLOPROPYLUREE  
 PREPARATION 20 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-CYCLOBUTYLUREE  
 PREPARATION 21 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-CYCLOHEXYLUREE  
 PREPARATION 22 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]THIOUREE  
 PREPARATION 23 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-METHYLTHIOUREE  
 PREPARATION 24 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-ETHYLTHIOUREE  
 PREPARATION 25 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-PROPYLTHIOUREE  
 PREPARATION 26 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-BUTYLTHIOUREE  
 10 PREPARATION 27 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-PENTYLTHIOUREE  
 PREPARATION 28 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-HEXYLTHIOUREE  
 PREPARATION 29 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-ISOPROPYLTHIOUREE  
 PREPARATION 30 : N-[2-(7-HYDROXY-NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-ISOBUTYLTHIOUREE  
 PREPARATION 31 : N-[2-(5-HYDROXY-INDOL-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 15 (J. Med. Chem. 1994, 37, pp 2828-2830)  
 PREPARATION 32 : N-[2-(5-HYDROXY-BENZOFUR-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 PREPARATION 33 : N-[2-(5-HYDROXY-BENZOTHIOPHEN-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 (J. Med. Chem. 1970, 13, pp 1205-1208)

20 EXEMPLE 1 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



30

Stade A : N-[2-(7-ALLYLOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]ACETAMIDE



45

Réactifs :	
N-[2-(7-hydroxy napht-1-yl) éthyl]acétamide :	20 mmol (5 g)
Carbonate de potassium :	50 mmol (6,91 g)
Bromure d'allyle :	30 mmol (3,63 g)

50 Mode opératoire :

55 Dissoudre le composé obtenu à la préparation 1 dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétone anhydre. Ajouter le carbonate de potassium et laisser sous agitation à reflux pendant 30 minutes. Ajouter goutte à goutte le bromure d'allyle. Laisser à reflux et sous agitation pendant 3 heures. Après refroidissement, filtrer le milieu réactionnel et sécher sous vide réduit le filtrat. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne.

## Caractéristiques :

Masse moléculaire : 269,33 g pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

aspect : huile

5 Rf : 0,19 éluant : Acétone-Toluène-Cyclohexane (2-3-5)

Rendement : 87 %

## 10 Analyse spectroscopique dans l'infra-rouge :

3260	cm <sup>-1</sup>	ν NH amide
2920-2840	cm <sup>-1</sup>	ν CH
1635	cm <sup>-1</sup>	ν CO amide
1590	cm <sup>-1</sup>	ν C=C

15

20 Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

1,90	ppm	singulet	3H	Hg	
3,20	ppm	triplet	2H	He	J <sub>e-d</sub> = 7.0 Hz
3,60	ppm	multiplet	2H	Hd	
4,70	ppm	doublet	2H	Hc	J <sub>c-b</sub> = 5,3 Hz
5,30	ppm	doublet	1H	Ha cis	J <sub>a-b</sub> = 10,5 Hz
5,50	ppm	doublet	1H	Ha trans	J <sub>a-b</sub> = 17,3 Hz
5,60	ppm	signal	1H	Hf	
6,15	ppm	multiplet	1H	Hb	
7,15	ppm	doublet dédoublé	1H	H6	J <sub>ortho</sub> =8,9 Hz : J <sub>méta</sub> =2,3 Hz
7,18-7,22	ppm	massif	2H	H2,3	
7,40	ppm	doublet	1H	H8	J <sub>méta</sub> =2,3 Hz
7,65	ppm	multiplet	1H	H4	
7,75	ppm	doublet	1H	H5	J <sub>ortho</sub> =8,9 Hz

25

30

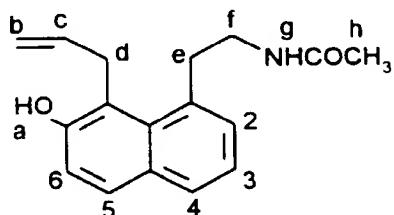
35

40

## Analyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	75,80	7,11	5,20
Trouvé :	75,75	7,15	5,20

## Stade B : N-[2-(7-HYDROXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL) ETHYL]ACETAMIDE



## 55 Réactifs :

N-[2-(7-allyloxy napht-1-yl) éthyl]acétamide :	7,4 mmol (2 g)
N,N-diméthylaniline:	7,4 mmol (10 cm <sup>3</sup> )

**Mod op ratoir :**

5 Dissoudre le N-[2-(7-allyloxy napht-1-yl)éthyl]acétamide dans la N,N-diméthylaniline, porter le milieu réactionnel à reflux (200°C) pendant 2 heures. Après refroidissement, ajouter 20 cm<sup>3</sup> d'éther et extraire la phase organique par une solution aqueuse de soude 10 % puis par de l'eau. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par une solution aqueuse HCl 6N et laissée sous agitation pendant quelques minutes. Filtrer le précipité obtenu.

**Caractéristiques :**

10 Masse moléculaire : 269,33 g pour C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
aspect : solide jaune pâle  
Température de fusion : 157-159°C  
Rf : 0,38 éluant : Acétone-Toluène-Cyclohexane (4-4-2)  
Rendement : 84 %  
15 Solvant de recristallisation : cyclohexane

**Analyse spectroscopique dans l'infra-rouge :**

20	3280 2860-3000 1600	cm <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup>	v NH amide v CH v CO amide
----	---------------------------	--	----------------------------------

**Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz,DMSO-d6, δ) :**

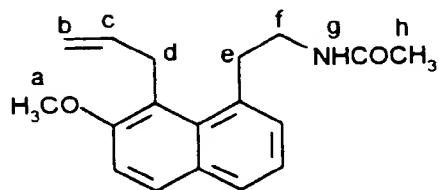
25	1,83	ppm	singulet	3H	Hh
30	3,20	ppm	signal	2H	He
	3,25	ppm	signal	2H	Hf
	3,90	ppm	signal	2H	Hd
35	4,65	ppm	doublet	1H	Hb trans      J <sub>b-c</sub> = 17,2 Hz
	4,95	ppm	doublet	1H	Hb cis      J <sub>b-c</sub> = 8,8 Hz
	6,05	ppm	multiplet	1H	Hc
40	7,14-7,23	ppm	massif	3H	H2,3,6
	7,64-7,68	ppm	massif	2H	H4,5
	8,08	ppm	signal	1H	Hg
	9,60	ppm	singulet	1H	Ha échangeable dans D <sub>2</sub> O

45

50	<b>Analyse élémentaire :</b>		
	% C	% H	% N
	Calculé : 75,81	7,11	5,20
	Trouvé : 75,72	7,09	5,31

55

## Stade C : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL) ETHYL]ACETAMIDE



Stade C

5

10

15

## Réactifs :

N-[2-(7-hydroxy 8-allyl naphth-1-yl) éthyl]acétamide :	(1g) 4.10 <sup>-3</sup> mole
Solution aqueuse de soude à 10 % :	(32 cm <sup>3</sup> ) 0,08 mole
Diméthylsulfate :	(7,6 cm <sup>3</sup> ) 0,08 mole

## Mode opératoire :

20 Dissoudre le N-[2-(7-hydroxy 8-allyl naphth-1-yl)éthyl]acétamide dans la solution aqueuse de soude à 50°C. Arrêter le chauffage au bout de 10 minutes et laisser refroidir sous agitation, puis ajouter goutte à goutte le diméthylsulfate. Extraire la phase aqueuse par 3 fois 20 cm<sup>3</sup> d'éther, laver la phase organique par une solution aqueuse de carbonate de potassium à 10 % puis par de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>. 25 la filtrer et l'évaporer sous vide.

## Caractéristiques :

30 283,37 g/mole pour C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
aspect: solide blanchâtre  
Température de fusion : 98-99°C  
Rf : 0,38 éluant : Acétone-Toluène-Cyclohexane (4-4-2)  
Rendement : 81 %  
Solvant de recristallisation : toluène- cyclohexane (1-5)

35

## Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :

3260 et 3060	cm <sup>-1</sup> :	v NH amide
3000-2820	cm <sup>-1</sup> :	v CH
1630	cm <sup>-1</sup> :	v CO amide
1610 et 1590	cm <sup>-1</sup> :	v C=C
1250	cm <sup>-1</sup> :	v CH <sub>3</sub> O

45

Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) :

1,94	ppm	singulet	3H	Hh	
3,37	ppm	triplet	2H	He	J <sub>e-f</sub> = 7,1 Hz
3,54	ppm	multiplet	2H	Hf	
3,94	ppm	singulet	3H	Ha	
3,98	ppm	doublet	2H	Hd	J <sub>d-c</sub> = 4,6 Hz
4,73	ppm	doublet	1H	Hb trans	J <sub>b-c</sub> = 17,3 Hz
5,02	ppm	doublet	1H	Hb cis	J <sub>b-c</sub> = 10,2 Hz
5,50	ppm	signal	1H	Hg	
6,15	ppm	multiplet	1H	Hc	
7,21-7,33	ppm	massif	3H	H2,3,6	

(suite)

Analys sp cto scopiqu de RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ) :					
7,69	ppm	doublet	1H	H4	$J_{\text{ortho}} = 7,4 \text{ Hz}$
7,79	ppm	doublet	1H	H5	$J_{\text{ortho}} = 9,0 \text{ Hz}$

Analyse élémentaire :			
	% C	% H	% N
Calculé :	76,30	7,47	4,94
Trouvé :	76,51	7,64	5,21

## 15 EXEMPLES 2 A 14 :

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en substituant la fonction hydroxy par le radical approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

20 EXEMPLE 2 : N-[2-(7-ETHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 3 : N-[2-(7-PROPOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 point de fusion : 130-131°C  
 EXEMPLE 4 : N-[2-(7-BUTYLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 5 : N-[2-(7-PENTYLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 25 EXEMPLE 6 : N-[2-(7-HEXYLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 7 : N-[2-(7-CYCLOPROPYLMETHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL] ACETAMIDE  
 EXEMPLE 8 : N-[2-(7-CYCLOHEXYLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 9 : N-[2-(7-ALLYLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 10 : N-[2-(7-VINYLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 30 EXEMPLE 11 : N-[2-(7-PROPARGYLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 12 : N-[2-(7-BENZYLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 13 : N-[2-(7-BENZHYDRYLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 14 : N-[2-(7-CYCLOHEXEN-3-YLOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-ACETAMIDE

## 35 EXEMPLES 15 A 46 :

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant les préparations appropriées, on obtient les composés des exemples suivants :

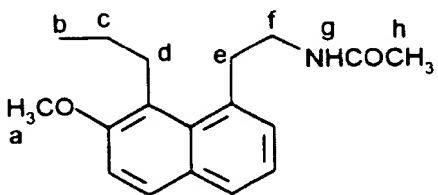
40 EXEMPLE 15 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]FORMAMIDE  
 EXEMPLE 16 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE  
 Point de fusion : 90-92°C  
 EXEMPLE 17 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]BUTYRAMIDE  
 Point de fusion : 75-77°C  
 45 EXEMPLE 18 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]PENTANAMIDE  
 Point de fusion : 60-62°C  
 EXEMPLE 19 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]HEXANAMIDE  
 EXEMPLE 20 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]HEPTANAMIDE  
 50 EXEMPLE 21 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOPROPANE-CARBOXAMIDE  
 Point de fusion : 112-114°C  
 EXEMPLE 22 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]CYCLOBUTANE-CARBOXAMIDE  
 Point de fusion : 92-96°C  
 EXEMPLE 23 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]TRIFLUORO-ACETAMIDE  
 EXEMPLE 24 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]IODOACETAMIDE  
 55 EXEMPLE 25 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-METHYLUREE  
 EXEMPLE 26 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]UREE  
 EXEMPLE 27 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-ETHYLUREE  
 EXEMPLE 28 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-PROPYLUREE

EXEMPLE 29 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-BUTYLUREE  
 EXEMPLE 30 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-PENTYLUREE  
 EXEMPLE 31 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-HEXYLUREE  
 EXEMPLE 32 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-CYCLOPROPYLUREE  
 5 EXEMPLE 33 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-CYCLOBUTYLUREE  
 EXEMPLE 34 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-CYCLOHEXYLUREE  
 EXEMPLE 35 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]THIOUREE  
 EXEMPLE 36 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-METHYLTHIOUREE  
 EXEMPLE 37 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-ETHYLTHIOUREE  
 10 EXEMPLE 38 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-PROPYLTHIOUREE  
 EXEMPLE 39 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-BUTYLTHIOUREE  
 EXEMPLE 40 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-PENTYLTHIOUREE  
 EXEMPLE 41 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-HEXYLTHIOUREE  
 EXEMPLE 42 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-ISOPROPYLTHIOUREE  
 15 EXEMPLE 43 : N-[2-(7-METHOXY 8-ALLYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-N'-ISOBUTYLTHIOUREE  
 EXEMPLE 44 : N-[2-(5-METHOXY 4-ALLYL INDOL-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 45 : N-[2-(5-METHOXY 4-ALLYL BENZOFUR-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 46 : N-[2-(5-METHOXY 4-ALLYL BENZOTHIOPHEN-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE

## 20 EXEMPLES 47 A 54 :

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant les réactifs de formule (III/a) appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

25 EXEMPLE 47 : N-[2-(7-METHOXY 8-VINYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 48 : N-[2-(7-METHOXY 8-(PROP-1-EN-1-YL) NAPHT-1-YL)ETHYL]-ACETAMIDE  
 EXEMPLE 49 : N-[2-(7-METHOXY 8-ISOPROPENYL NAPHT-1-YL)ETHYL]-ACETAMIDE  
 EXEMPLE 50 : N-[2-(7-METHOXY 8-(BUT-2-EN-1-YL) NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 51 : N-[2-(7-METHOXY 8-(BUT-3-EN-1-YL) NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 30 EXEMPLE 52 : N-[2-(7-METHOXY 8-(PENT-4-EN-1-YL) NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 53 : N-[2-(7-METHOXY 8-(HEX-5-EN-1-YL) NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 54 : N-[2-(7-METHOXY 8-PROPARGYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 EXEMPLE 55 : N-[2-(7-METHOXY 8-PROPYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



45

Réactifs :	
N-[2-(7-méthoxy 8-allyl napht-1-yl)éthyl]acétamide :	0,8 g (2,8.10 <sup>-3</sup> mole)
Hydrazine à 98 % :	0,41 cm <sup>3</sup> (8,4.10 <sup>-3</sup> mole)
Sulfate de cuivre :	0,05 g (2,8.10 <sup>-4</sup> mole)
Ethanol 95° :	20 cm <sup>3</sup>

50

## Mode opératoire :

55 Dans un bicol de 100 cm<sup>3</sup>, introduire le N-[2-(7-méthoxy 8-allyl napht-1-yl)éthyl]acétamide (exemple 1) dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol et faire buller de l'air (contenant O<sub>2</sub>) dans le milieu réactionnel. Ajouter l'hydrazine et le sulfate de cuivre sous agitation et sous air. Laisser sous agitation pendant 48 heures. Filtrer et évaporer le filtrat. Reprendre par 20 cm<sup>3</sup> d'éther et laver la phase organique par une solution aqueuse HCl 2N puis par de l'eau jusqu'à neutralité des eaux de

lavage. Sécher sur  $\text{CaCl}_2$ , filtrer et évaporer.

**Caractéristiques :**

5      285,39 g/mole pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$   
 aspect: solide blanc  
 Température de fusion : 103-105°C  
 Rf : 0,39 éluant : Acétone-Toluène-Cyclohexane (4-4-2)  
 Rendement : 45 %  
 10     Solvant de recristallisation: alcool-eau (3-1)

**Analyse spectroscopique dans l'infrarouge :**

15	3300 et 3030	cm <sup>-1</sup>	:	$\nu$ NH amide
20	3000-2820	cm <sup>-1</sup>	:	$\nu$ CH
25	1660	cm <sup>-1</sup>	:	$\nu$ CO amide
30	1600 et 1590	cm <sup>-1</sup>	:	$\nu$ C=C
35	1250	cm <sup>-1</sup>	:	$\nu$ $\text{CH}_3\text{O}$

**Analyse spectroscopique de RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) :**

1,00	ppm	triplet	3H	Hb	$J_{b-c} = 6,80$ Hz
1,60	ppm	multiplet	2H	Hc	
1,95	ppm	singulet	3H	Hh	
3,00-3,65	ppm	massif	6H	He,d,f	
3,95	ppm	singulet	3H	Ha	
5,40	ppm	signal	1H	Hg	
7,20-7,35	ppm	massif	3H	H2,3,6	
7,60-7,80	ppm	massif	2H	H4,5	

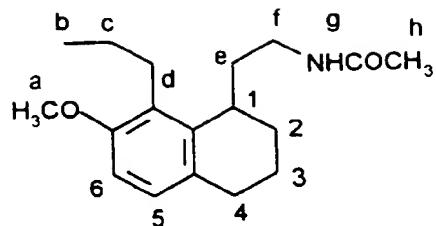
**Analyse élémentaire :**

	% C	% H	% N
Calculé :	75,76	8,12	4,91
Trouvé :	75,72	8,02	4,91

**EXEMPLES 56 A 60 :**

En procédant comme dans l'exemple 55, mais en partant des composés des exemples appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

50      **EXEMPLE 56 :** N-[2-(7-METHOXY 8-ETHYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
**EXEMPLE 57 :** N-[2-(7-METHOXY 8-ISOPROPYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
**EXEMPLE 58 :** N-[2-(7-METHOXY 8-BUTYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
**EXEMPLE 59 :** N-[2-(7-METHOXY 8-PENTYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
**EXEMPLE 60 :** N-[2-(7-METHOXY 8-HEXYL NAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE  
 55      **EXEMPLE 61 :** N-[2-(7-METHOXY 8-PROPYL 1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHT-1-YL)ETHYL]ACETAMIDE



5

10

15

### Réactifs :

N-[2-(7-méthoxy 8-allyl naph-1-yl) éthyl]acétamide :	1 g (3,5. 10 <sup>-3</sup> mole)
Pd/C :	1 g
Ethanol 95° :	20 cm <sup>3</sup>

### Mode opératoire :

20 Dissoudre le N-[2-(7-méthoxy 8-allyl naphth-1-yl)éthyl]acétamide (exemple 1) dans l'éthanol, ajouter le charbon palladié (Pd/C) et mettre le milieu réactionnel sous agitation sous H<sub>2</sub> à pression atmosphérique et température ambiante. La réaction est terminée au bout de 3 heures, le milieu est filtré et le filtrat est évaporé. Recristalliser le solide obtenu.

## 25 Caractéristiques :

289,42 g/mole pour  $C_{18}H_{27}NO_2$

aspect: solide blanc

Température de fusion : 110-112°C

30 Rf : 0,15 éluant : Acétone-Toluène-Cyclohexane (2-3-5)

Rendement : 87 %

Solvant de recristallisation : alcool-eau (1-5)

35

40

## Analyse spectroscopique dans l'Infrarouge :

3260 et 3080	cm <sup>-1</sup> :	v NH amide
3000-2820	cm <sup>-1</sup> :	v CH
1640	cm <sup>-1</sup> :	v CO amide
1250	cm <sup>-1</sup> :	v CH <sub>3</sub> O

40

45

50

58

### Analyse spectroscopique de RMN (80 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ) :

Analyse spectrale 1H					
1,00	ppm	triplet	3H	Hb	$J_{b-c} = 7,30$ Hz
1,20-1,90	ppm	massif	8H	Hc,e,2 et 3	
2,00	ppm	singulet	3H	Hh	
2,20-2,60	ppm	massif	1H	H1	
2,60-3,10	ppm	massif	4H	Hd,4	
3,20-3,55	ppm	massif	2H	Hf	
3,80	ppm	singulet	3H	Ha	
5,45	ppm	signal	1H	Hg	
6,65	ppm	doublet	1H	H6	$J_{6-5} = 8,70$ Hz
6,90	ppm	doublet	3H	H5	$J_{5-6} = 8,70$ Hz

Analyse inventaire :			
	% C	% H	% N
Calculé :	74,70	9,40	4,84
Trouvé :	74,76	9,68	4,97

## ETUDE PHARMACOLOGIQUE

### EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris ( $26 \pm 2$  grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée.

La DL 50 des produits testés est supérieure à  $1000 \text{ mg.kg}^{-1}$  ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

### EXEMPLE B : ETUDE DE LIAISON AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE

#### B1) ETUDE SUR DES CELLULES DE LA PARS TUBERALIS DE MOUTON

Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention ont été réalisées selon les techniques classiques sur les cellules de la pars tuberalis de mouton. La pars tuberalis de l'adénohypophyse est en effet caractérisée, chez les mammifères, par une haute densité en récepteurs de la mélatonine (Journal of Neuroendocrinology vol. (1), pp 1-4 (1989)).

#### PROTOCOLE

1) Les membranes de pars Tuberalis de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités de liaison pour la 2-[<sup>125</sup>I]iodomélatonine.

2) Les membranes de Pars tuberalis de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la 2-iodomélatonine.

Chaque expérience est réalisée en triple et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé.

Les résultats permettent de déterminer, après traitement statistique, les affinités de liaison du composé testé.

#### RESULTATS

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de la mélatonine puisqu'ils se fixent avec une constante de dissociation de l'ordre de  $10^{-11} \text{ M}$ .

#### B2) ETUDE SUR DES MEMBRANES DE CELLULES DU CERVEAU DE POULET (GALLUS DOMESTICUS)

Les animaux utilisés sont des poulets (*Gallus domesticus*) agés de 12 jours. Ils sont sacrifiés entre 13 et 17 heures le jour de leur arrivée. Les cerveaux sont rapidement prélevés et congelés à  $-200^\circ\text{C}$  puis conservés à  $-80^\circ\text{C}$ . Les membranes sont préparées selon la méthode décrite par Yuan et Pang (Journal of Endocrinology 128, pages 475-482, 1991). La 2-[<sup>125</sup>I]iodomélatonine est incubée en présence des membranes dans une solution tamponnée à pH 7,4 pendant 60 min à  $25^\circ\text{C}$ . A l'issue de cette période, la suspension membranaire est filtrée (Whatman GF/C). La radioactivité retenue sur le filtre est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide Beckman® LS 6000.

Les produits utilisés sont :

- 2-[<sup>125</sup>I]iodomélatonine
- mélatonine
- produits courants
- molécules originales

En screening primaire, les molécules sont testées à 2 concentrations ( $10^{-7}$  et  $10^{-5}$  M). Chaque résultat est la moyenne de 3 mesures indépendantes. Les molécules actives retenues d'après les résultats du screening primaire ont fait l'objet d'une détermination quantitative de leur efficacité ( $IC_{50}$ ). Elles sont utilisées à 10 concentrations différentes.

5 Les composés de l'invention présentent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine.

#### **EXEMPLE C : TEST DES QUATRE PLAQUES**

10 Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme. 30 minutes après l'administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitacles dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre de passages est enregistré pendant une minute. Après administration, les composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

15 **EXEMPLE D: COMPOSES DE L'INVENTION SUR LES RYTHMES CIRCADIENS D'ACTIVITE LOCOMOTRICE DU RAT**

20 L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et en particulier sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

25 Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

#### **PROTOCOLE**

30 Des rats mâles Long Evans âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthéméraux (LD) ou circadiens (DD).

35 Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

40

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux.
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

45

- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
- de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

50

#### **RESULTATS**

Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien via le système mélatoninergique.

55

**EXEMPLE E : ACTIVITE ANTIARYTHMIQUE****PROTOCOLE**

5 (Ref: LAWSON J.W. et al. J. Pharmacol. Expert. Therap. 160 : 22-31, 1968)

La substance testée est administrée en intrapéritonéal à un groupe de 3 souris 30 min avant l'exposition à une anesthésie par le chloroforme. Les animaux sont ensuite observés pendant 15 min. L'absence d'enregistrement d'arythmies et de fréquences cardiaques supérieures à 200 battements / min (témoin : 400-480 battements / min) chez deux animaux au moins indique une protection significative.

**EXEMPLE F : ACTIVITE ANTI-AGREGANTE PLAQUETTAIRE****PROTOCOLE**

15 (Ref. : Bertele V. et al. Science. 220 : 517-519, 1983 Ibid, Eur. J. Pharmacol. 85 : 331-333, 1982)

Les composés de l'invention (100 µg/ml) sont testés pour leur capacité d'inhiber l'agrégation plaquetttaire irréversible induite par l'arachidonate de sodium (50 µg/ml) dans du plasma de lapin enrichi en plaquettes.

20 Une inhibition de plus de 50 % de l'agrégation maximum indique une activité significative pour les composés de l'invention.

Ce test *in vitro* montre que les composés de l'invention sont de bons candidats pour le traitement des maladies cardiovasculaires, notamment les thromboses

**25 EXEMPLE G : PROLONGATION DU TEMPS DE SAIGNEMENT****PROTOCOLE**

30 (Ref. : Djana E. et al. Thrombosis Research. 15 : 191-197, 1979) Butler K.D. et al. Thromb. Haemostasis. 47 : 46-49, 1982)

Les composés à tester sont administrés par voie orale (100 mg/kg) à un groupe de 5 souris 1h avant le sectionnement standardisé du bout de chaque queue (0,5 mm).

35 Les souris sont immédiatement suspendues verticalement, les queues étant immergées de 2 cm dans un tube à essai contenant une solution saline isotonique à 37°C.

Le temps requis pour que le saignement cesse pendant une période de 15 secondes est alors déterminé.

Une prolongation de plus de 50 % du temps de saignement relative à un groupe d'animaux contrôle est considérée comme significative pour les composés de l'invention.

40 Ce test *in vivo* confirme l'intérêt des composés de l'invention pour le traitement des pathologies cardiovasculaires puisque les composés de l'invention prolongent le temps de saignement.

**EXEMPLE H : TEST D'HYPOTHEMIE HYPOBARE****PROTOCOLE**

45 (Ref. : Gotti B., et Depoortere H., Circ. Cerebrale, Congrès de Circulation Cérébrale, Toulouse, 105-107, 1979)

Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale (100 mg/kg) à un groupe de 3 souris 30 minutes avant d'être placés dans une chambre à la pression hypobare de 20 cm Hg.

50 La prolongation du temps de survie par rapport à un groupe d'animaux traités avec le véhicule de plus de 100 % en absence d'effet dépresseur du système nerveux central indique une activité cérébroprotectrice des composés de l'invention.

**EXEMPLE I : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES**

55

1000 comprimés dosés à 5 mg de N-[2-(7-méthoxy 8-allyl napht-1-yl)éthyl]acétamide

N-[2-(7-méthoxy 8-allyl napht-1-yl)éthyl]acétamide	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	30 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

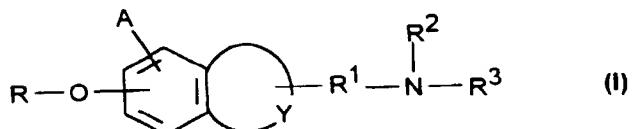
5

10

**Revendications**

1. Composés de formule (I) :

15

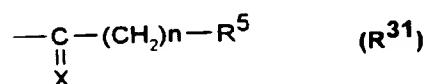


20

dans laquelle :

- R<sup>1</sup> représente une chaîne (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkylène non substituée ou substituée par un radical choisi parmi alkyle, hydroxy, alkoxy, carboxyle et carboxyle ;
- R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un alkyle ;
- R<sup>3</sup> représente :
  - soit un groupement de formule R<sup>31</sup>

30

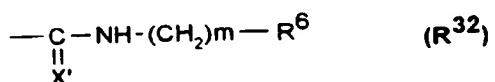


35

dans lequel n représente zéro ou un nombre entier de 1 à 3, X représente un soufre ou un oxygène et R<sup>5</sup> représente un atome d'hydrogène, un alkyle non substitué ou substitué, un alcényle, un alcynyle, un cycloalkyle non substitué ou substitué, un dicycloalkylalkyle non substitué ou substitué,

40

soit un groupement de formule R<sup>32</sup> :



45

dans lequel X' représente un atome d'oxygène ou de soufre, m représente zéro ou un nombre entier de 1 à 3 et R<sup>6</sup> représente un atome d'hydrogène, un alkyle non substitué ou substitué, un alcényle ou un alcynyle, étant entendu que R<sup>6</sup> peut également représenter un cycloalkyle non substitué ou substitué ou un dicycloalkylalkyl non substitué ou substitué lorsque X' est un oxygène ;

55

- A représente un radical choisi parmi un alkyle et un groupement A' choisi parmi un alkyle substitué, un alcényle ou un alcynyle,
- R représente un groupement choisi parmi un alkyle non substitué ou substitué, un alcényle, un alcynyle, un cycloalkyle non substitué ou substitué, un cycloalkylalkyle non substitué ou substitué, un aryle non substitué ou substitué, un arylalkyle non substitué ou substitué, un diarylalkyle non substitué ou substitué, un cycloal-

cényle et un cycloalcénylalkyle.

Y forme avec le noyau benzo auquel il est lié un groupement Y<sup>1</sup> qui

5 - soit représente un groupement choisi parmi naphtalène, benzofurane, benzothiophène et indole, dans le cas où A représente un groupement A',  
 - soit représente un groupement naphtalène, dans le cas où A représente un radical alkyle,

10 Y<sup>1</sup> étant éventuellement partiellement hydrogéné,

étant entendu que :

15 - l'expression "substitué" affectant le terme "alkyle" signifie que ce groupement est substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, hydroxy et alkoxy,  
 - l'expression "substitué" affectant les termes "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle" et "dicycloalkylalkyle" signifie que ces groupements sont substitués sur la partie cycloalkyle par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, alkyle, alkoxy, hydroxy et oxo,  
 - l'expression "substitué" affectant les termes "aryle", "arylalkyle" et "diarylalkyle" signifie que ces groupements sont substitués sur le noyau aromatique par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle, alkyle substitué par un ou plusieurs halogènes, alkoxy et hydroxy,  
 20 - les termes "alkyle" et "alkoxy" désignent des radicaux linéaires ou ramifiés comportant de 1 à 6 atomes de carbone,  
 - les termes "alcényle" et "alcynyle" désignent des radicaux linéaires ou ramifiés insaturés de 2 à 6 atomes de carbone,  
 - le terme "cycloalkyle" désigne un groupement cyclique de 3 à 8 atomes de carbone, saturé,  
 25 - le terme "cycloalcényle" désigne un groupement cyclique insaturé de 3 à 8 atomes de carbone,  
 - le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou naphtyle,

leurs énantiomères et diastéréoisomères,

et leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

30 2. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 8-allyl napht-1-yl)éthyl]acétamide.

35 3. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 8-propyl 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yl)éthyl]acétamide et ses énantiomères.

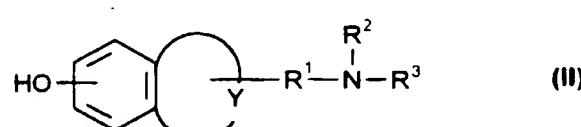
4. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 8-propyl napht-1-yl)éthyl]acétamide.

5. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 8-allyl napht-1-yl)éthyl]butyramide.

40 6. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 8-allyl napht-1-yl)éthyl]cyclopropanecarboxamide.

7. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy 8-allyl napht-1-yl)éthyl]cyclobutanecarboxamide.

45 8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II) :



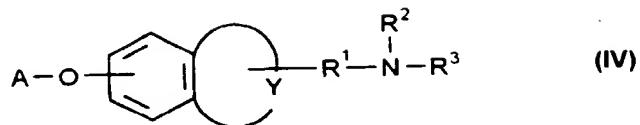
dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> et Y sont tels que définis dans la revendication 1 avec un composé de formule (III/a) :

55 A-Z

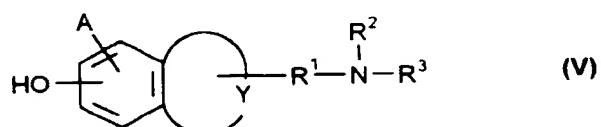
(III/a)

où A a la même définition que dans la revendication 1 et Z représente un groupement partant, par exemple un

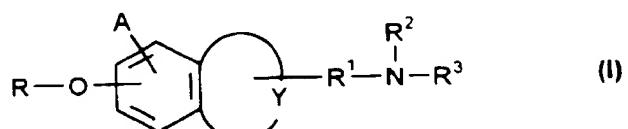
5 atome d'halogène ou un groupement tosyle,  
afin d'obtenir un composé de formule (IV) :



15 dans laquelle A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et Y sont tels que définis précédemment, ce composé de formule (IV) subissant sous reflux une réaction de transposition qui conduit au composé de formule (V) :



25 dans laquelle A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et Y sont tels que définis précédemment, ce composé de formule (V) étant ensuite alkylé par un radical de formule R avec R tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (I) :

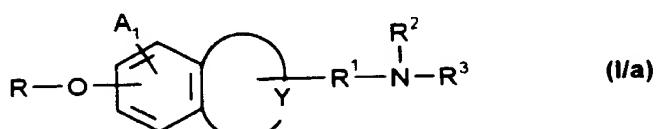


35 dans laquelle A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et Y sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (I) pouvant être, si on le désire,

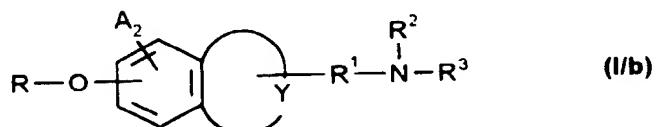
40

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- ou salifiés par une base pharmaceutiquement acceptable.

45 9. Procédé de préparation des composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1 :



55 dans laquelle Y, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> sont tels que définis dans la revendication 1 et A<sub>1</sub> est un radical alkyle, caractérisé en ce qu'un composé de formule (I/b) :

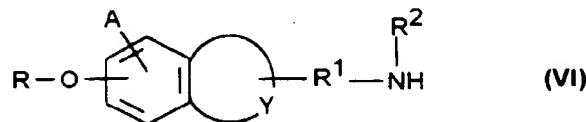


dans laquelle Y, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont tels que précédemment et A<sub>2</sub> est un radical alcényle, est hydrogéné.

10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (VI) :

5

10

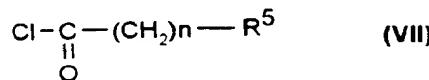


dans laquelle A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et Y sont telles que définis dans la revendication 1,

15

a) avec un chlorure d'acyle de formule (VII) :

20



dans laquelle n et R<sup>5</sup> sont tels que définis dans la revendication 1, ou avec l'anhydride d'acide (mixte ou symétrique) correspondant,

25

b) ou bien avec un iso(thio)cyanate de formule (VIII) :

30



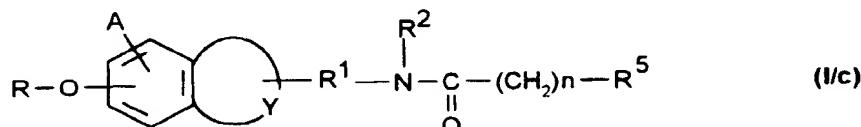
35

avec X, m et R<sup>6</sup> tels que définis dans la revendication 1,

afin d'obtenir, respectivement:

a) le composé de formule (I/c):

40

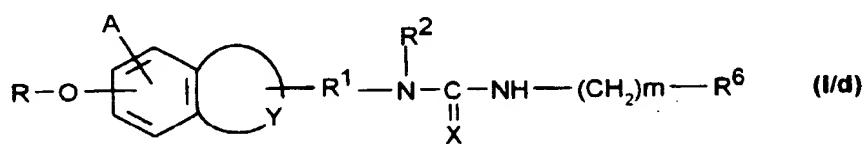


dans laquelle A, R, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> et n sont tels que définis précédemment,

45

ou b) le composé de formule (I/d) :

50

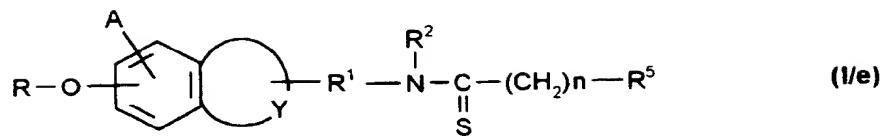


dans laquelle A, R, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, X et m sont tels que définis précédemment,

55

le composé de formule (I/c) pouvant être soumis à un agent de thionation, pour obtenir les composés de formule (I/e):

5



10 dans laquelle A, R, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> et m sont tels que définis précédemment,  
 les composés de formule (I/c), (I/d), et (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I),  
 les composés de formule (I) selon la revendication 1 pouvant être, si on le désire,

15 - purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,  
 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,  
 - ou salifiés par une base pharmaceutiquement acceptable.

20 11. Compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) selon la revendication 1 ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

12. Compositions selon la revendication 11 utiles dans le traitement des troubles du système mélatoninergique.

25

30

35

40

45

50

55



Office européen  
des brevets

**RAPPORT PARTIEL  
DE RECHERCHE EUROPEENNE**  
qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet  
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure  
comme le rapport de la recherche européenne

Numéro de la demande  
EP 96 40 1158

<b>DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 527 687 (ADIR) 17 Février 1993 * exemples, e.g. 2-4, 6, 20; revendication 1, 22-24 *	1-12	C07C233/18 C07C275/24 C07C335/12 C07D209/16
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 22, no. 1, WASHINGTON US, pages 63-69, XP002011140 M. E. FLAUGH ET AL.: "Synthesis and evaluation of the antiovulatory activity of a variety of melatonin analogues" * abrégé; tableau I, exemple 19c * * page 65, colonne de gauche, dernier alinéa - page 66, colonne de gauche, ligne 40 *	1-12	C07D333/58 C07D307/81 A61K31/165 A61K31/17 A61K31/40 A61K31/38 A61K31/34
A,D	EP-A-0 447 285 (ADIR) 18 Septembre 1991 * revendications; exemples *	1-12	
A,D	EP-A-0 530 087 (ADIR) 3 Mars 1993 * revendications; exemples *	1-12	
-----			
DOMAINE TECHNIQUE RECHERCHES (Int.Cl.6)			
C07C C07D			
<b>RECHERCHE INCOMPLETE</b>			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes:</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches:</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p>			
voir feuille supplémentaire C			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE		20 Août 1996	Seufert, G
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande I : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			



## RECHERCHE INCOMPLETE

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 2-7

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1,8-12

Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches:

Raison pour la limitation de la recherche:

La définition des points d'attachement variable pour les substituants A, OR, et R1NR2R3 empêche une recherche complète. Pour des raisons d'économie la recherche a été limitée au cas suivant:

Le substituant OR a été attaché en position 2 du groupement naphtalène éventuellement hydrogéné (avec A en position 1,3 ou 4, et R1NR2R3 en position 5,6,7 ou 8) ou en position 5 du groupement hétérocyclique éventuellement hydrogéné (avec A en position 4, 6 ou 7, et R1NR2R3 en position 2 ou 3).

